

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ELIDIANA DE BONA

LEVEDURAS COMO AGENTES DE INFECÇÃO NOSOCOMIAL

CURITIBA

2012

ELIDIANA DE BONA

LEVEDURAS COMO AGENTES DE INFECÇÃO NOSOCOMIAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Pósgraduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas

Orientador: Ms. Christian Ouriques Breda

CURITIBA

2012

RESUMO

Introdução: As infecções hospitalares são causa freqüente de morbidade e mortalidade, em países desenvolvidos e emergentes, com importância fundamental na saúde pública. **Material e métodos:** Pesquisa documental nas principais bases de dados. **Resultados e discussão:** O trabalho das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar é essencial, porém menos de 20% dos hospitais brasileiros possuem programas adequados de prevenção e controle, com estimativa de que 5 a 15% dos pacientes hospitalizados contraem algum tipo de infecção no período de internação. Nas últimas décadas a incidência de infecções nosocomiais por fungos tem aumentado substancialmente acarretando altos índices de mortalidade. *Candida albicans* é a levedura mais comum isolada de pacientes com infecção nosocomial, porém, espécies não-*albicans* tem emergido de forma substancial nas últimas décadas, bem como espécies dos gêneros *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Hansenula*, *Malassezia* e *Saccharomyces*, como causa de doenças invasivas em pacientes imunossuprimidos. A pesquisa de patógenos fúngicos comuns, e possíveis novos agentes patogênicos fúngicos, em infecções acometendo indivíduos imunocomprometidos ou em terapias hospitalares prolongadas, devem ser continuamente vigiados, para que o correto diagnóstico e a susceptibilidade antimicrobiana tragam maiores chances de cura e conseqüentemente reduzam ônus financeiro e insalubre das infecções hospitalares.

Palavras-chave: Leveduras, leveduras emergentes, infecção hospitalar.

ABSTRACT

Introduction: Hospital infections are a frequent cause of morbidity and mortality in developed and emerging countries with paramount importance in public health. **Methods:** Documentary research in major databases. **Results and discussion:** The work of the Commissions of Hospital Infection Control is essential, but less than 20% of Brazilian hospitals have adequate programs for prevention and control, with estimates that 5 to 15% of hospitalized patients acquire some kind of infection during hospitalization. In recent decades the incidence of nosocomial fungal infections has increased substantially, resulting in high mortality rates. *Candida albicans* is the yeast most commonly isolated from patients with nosocomial infection. However, non-*albicans* species have emerged substantially in recent decades, as well as species of *Trichosporon*, *Rhodotorula* and other species such as *Geotrichum*, *Hansenula*, *Saccharomyces* and *Malassezia* as a cause of invasive disease in immunosuppressed patients. The search for common fungal pathogens, new pathogens and possible fungal infections affecting immunocompromised individuals or prolonged hospital therapies, must be continuously monitored so that the correct diagnosis and antimicrobial susceptibility bring greater chances of cure and therefore reduce the financial burden and unhealthy nosocomial infection.

Keywords: yeast, yeast emerging nosocomial infection.

1 INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares (IH) são definidas pelo Center of Diseases Control ⁽¹⁵⁾ como “infecção localizada ou sistêmica, que não existia no momento de admissão do paciente no hospital, em consequência de uma reação adversa à presença de um agente infeccioso ou produção de suas toxinas, através de fontes endógenas ou exógenas”, sendo causa freqüente de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados, em países desenvolvidos e emergentes, resultando em altos custos econômicos com importância fundamental na saúde pública ⁽⁵⁷⁾.

As IHS causadas por fungos tem se constituído em um problema crescente de saúde pública em muitos países. Nas últimas décadas a incidência de infecções por fungos tem aumentado substancialmente acarretando altos índices de mortalidade que atingem até 60% dos óbitos ⁽⁵⁴⁾, porém devido à subnotificação há dificuldade de dados confiáveis ⁽²⁷⁾.

A incidência de espécies de *Candida* não-*albicans* tem aumentado em comparação com a de *Candida albicans* e espécies do gênero *Trichosporon* são a segunda causa mais comum de fungemia em pacientes com doença maligna hematológica, espécies do gênero *Rhodotorula* são causa de fungemia relacionada a catéter, sepse e doenças invasivas em pacientes severamente imunossuprimidos. Ainda, outras espécies de leveduras vem causando doenças invasivas em pacientes imunossuprimidos, incluindo espécies dos gêneros *Geotrichum*, *Hansenula*, *Malassezia* e *Saccharomyces*. O diagnóstico pode ser desafiador e depende de culturas tradicionais de sangue e outros sítios estéreis ⁽³⁰⁾.

2 OBJETIVO

Revisar na literatura casos de leveduras envolvidas em infecções hospitalares nos últimos 20 anos, de modo a englobar leveduras já conhecidas na rotina e novos casos de leveduras emergentes.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a produção deste trabalho, foi realizada pesquisa documental utilizando como acesso as bases de dados CIELO, PUBMED, BIREME e Google Acadêmico.

As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram: infecção nosocomial, infecção hospitalar, leveduras nosocomial, *Candida* nosocomial, *Malassezia* nosocomial, *Rhodotorula* nosocomial, leveduras imunossupressão, bem como suas traduções no inglês e espanhol.

A pesquisa de artigos científicos foi realizada no período de Novembro de 2010 a Junho de 2011, totalizando 59 artigos utilizados para compor a revisão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Infecção hospitalar causada por fungos.

Em pesquisa da Organização Mundial da Saúde (OMS), envolvendo 47 hospitais em 14 países, 3 a 21% dos pacientes hospitalizados apresentaram IH, sendo os índices de IH maiores em Unidades de tratamento intensivo e pacientes cirúrgicos, bem como as crianças e os idosos foram os mais acometidos ⁽²⁹⁾. No Brasil, Machado e colaboradores (2001) ⁽²⁶⁾, estima que aproximadamente 5 a 15% dos pacientes hospitalizados contraem algum tipo de IH no período de internação.

Segundo Penna e colaboradores (2001) ⁽³⁶⁾, o trabalho multidisciplinar das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar é essencial, porém o mesmo ressalta que tal realidade é pouco disseminada uma vez que menos de 20% dos hospitais brasileiros possuem programas adequados de prevenção e controle, e a redução dos investimentos em projetos básicos de sanitização é a causa de vitimação por infecção hospitalar.

Até meados da década de 70, as infecções sistêmicas por leveduras eram raras, porém a partir deste período houve um aumento substancial da incidência e frequência dessas infecções. No início da década de 80, elas passaram a emergir como uma das principais causas de IH, acometendo pacientes imunocomprometidos ou hospitalizados por longos períodos ^(13,35).

Fatores de risco habituais em pacientes que desenvolvem infecções fúngicas são descritos por Fridkin; Jarvis (1996) ⁽¹⁴⁾. Esses fatores são comuns a pacientes em regime de internação hospitalar, portanto difícil de determinar quais pacientes são grupo risco de desenvolver infecções fúngicas nosocomiais.

4.2 Infecções por *Candida* sp.

O gênero *Candida* possui cerca de 197 espécies descritas ⁽⁵⁾. Sendo algumas constituintes da microbiota da pele e mucosas do homem desde o nascimento podendo ser detectadas momentos após o nascimento na cavidade bucal do recém-nascido passando a colonizar o trato gastrintestinal de forma comensal em 2 a 3 semanas ⁽⁶⁾.

Esses microrganismos comensais tornam-se patogênicos caso ocorram alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro ou o comprometimento de barreiras anatômicas ⁽¹⁰⁾ e quando esta relação comensal entre o fungo e o hospedeiro é rompida, a infecção que pode se instalar varia de lesões superficiais em pessoas saudáveis, até infecções disseminadas em pacientes imunocomprometidos ⁽¹⁾.

Os primeiros relatos de infecção por *Candida* coube a Hipócrates (460 a 337 a.C.) e Galeno (200 a 130 a. C.) ao referirem-se as placas esbranquiçadas na cavidade bucal de recém-nascidos e pacientes debilitados ⁽⁴⁰⁾. Até a metade do século XX, relatos de infecções invasivas por essas leveduras eram escassas, porém, têm se tornado um dos agentes mais importantes nas infecções ⁽³⁴⁾.

Na Alemanha, em 1961, foi descrito o primeiro caso de paciente com infecção cerebral por disseminação hematogênica por *Candida*. Com o aumento dos relatos de cepas envolvidas em enfermidades humanas na condição de agente principal ou secundário, este microrganismo passou a ser um dos mais relevantes e intimamente associado com infecções nosocomiais ⁽⁴⁰⁾.

Nas candidemias (disseminação hematogênica) os índices de mortalidade podem chegar a 60% ⁽¹⁰⁾. O diagnóstico para essas infecções é difícil e geralmente está relacionado com o isolamento do agente na hemocultura, apresentando um aumento da frequência em UTI's neonatais relacionada aos casos de morte por sepse ⁽⁵⁸⁾.

Diversos estudos ^(3,45) tem apontado um aumento do isolamento de *Candida não-albicans* em diversos sítios anatômicos. Na década de 60 eram

conhecidas apenas cinco espécies de *Candida* como causadoras de doenças em humanos, na atualidade são conhecidas cerca de 17 espécies envolvidas em micoses superficiais a invasivas, com crescente aumento das espécies não-albicans em infecções sistêmicas em todo mundo ⁽¹⁰⁾.

As principais espécies de interesse clínico são *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, e *C. lusitaniae*. Mas espécies emergentes como *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. rugosa*, *C. famata*, *C. utilis*, *C. lipolytica*, entre outras, tem sido descritas ⁽⁹⁾.

Recentemente, Motta e colaboradores (2010) ⁽³²⁾ publicou um estudo onde foi realizado a verificação das espécies de *Candida* relacionadas com candidemias no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, confirmando o aumento das espécies não-albicans como causadoras de muitos casos de infecções em populações com algum tipo de comprometimento imunológico, desde pacientes diabéticos a pacientes transplantados.

Diferente dos isolados de amostras de isolados vaginais e orais, *Candida albicans* não é a espécie de maior frequência em infecções em neonatos. A *C. parapsilosis* costuma ser a mais freqüente neste tipo de infecção ⁽⁵⁸⁾.

Ainda, quando falamos em espécies emergentes causadoras de IH, podemos citar casos de acometimentos raros causados por essas espécies. Como o caso de uma paciente imunocomprometida com osteomielite por *C. parapsilosis* após um procedimento de discectomia lombar ⁽¹⁷⁾, ou a notificação de *C. rugosa* como agente de infecções relacionadas a catéteres ⁽³⁹⁾, bem como o caso de candidemia relacionada a catéter causada por *C. haemulonii*, uma espécie não-*albicans*, rara e que apresenta um perfil de resistência a azóis e a anfotericina B ⁽²¹⁾.

É devido à peculiaridade apresentada por diferentes espécies de *Candida*, que existe uma crescente necessidade de identificação em nível de espécie, já que, é através deste procedimento que é permitido a escolha da melhor abordagem terapêutica, principalmente referendando a presença de espécies intrinsecamente resistentes a alguns fármacos antifúngicos ⁽⁴⁴⁾.

Foi devido ao aumento da resistência, que a partir de 1992, iniciaram-se estudos internacionais para padronizar testes de sensibilidade antifúngico,

mediados pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) atualmente designado *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), que permitem determinar a concentração inibitória mínima das principais espécies de fungos oportunistas. Porém, ainda há dificuldade para estabelecer pontos de corte para vários fungos e fármacos antifúngicos, e o aparecimento do fenômeno de “trailing” usado para descrever o reduzido, mas persistente, crescimento de alguns isolados, incorrendo em interpretação errônea de resistência ⁽⁵⁰⁾.

4.3 Infecções por *Malassezia* spp.

O gênero compreende leveduras lipofílicas e lipodependentes que são constituintes da microbiota dos seres humanos e animais. Estão contempladas neste gênero 13 espécies, das quais *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. obtusa*, *M. dermatis*, *M. japonica*, e *M. yamatoensis* estão envolvidas com a flora humana normal e patogênica ^(18,48).

Foi a partir de 1980, que o gênero passou a ser reconhecido como agente de quadros de sepse e infecções sistêmicas em neonatos sob suplementação lipídica por catéter venoso central ⁽⁴⁷⁾.

Surmont e colaboradores (1989) ⁽⁵²⁾ relata fungemia em recém-nascidos prematuros que receberam infusão parenteral gordurosa por catéter venoso central e comparou as características do caso ao primeiro caso descrito de infecção em tecidos profundos causado por *M. furfur* em 1981. A partir de então, o aumento no número dessas infecções por *Malassezia* ^(37, 38) tornou-se importante em neonatos, pacientes imunocomprometidos e/ou com alguma doença de base que cause comprometimento do sistema imune ^(8,28,33).

Presente em regiões do corpo ricas em glândulas sebáceas, cerca de 50% dos indivíduos sadios são portadores destas leveduras. Como

oportunista, pode causar patologias como pitíriase versicolor, foliculite pitirospórica e infecções sistêmicas ⁽³³⁾.

Malassezia furfur é a espécie mais freqüente. Com a capacidade de crescer em presença de concentrações variadas de ácidos graxos de cadeia longa e temperatura ótima de crescimento a 32 °C, podendo atingir até 41 °C.

A maioria dos casos ocorre em crianças com menos de doze meses de idade, permanecendo raramente assintomática, a exemplo do estudo realizado por Chryssanthou e colaboradores (2001) ⁽⁸⁾, que investigou um grupo de oito casos de infecção e colonização por *M. pachydermatis* em unidade de terapia intensiva neonatal durante um período de seis meses. Com características de risco similares, todos os pacientes eram prematuros de muito baixo peso, sofriam de várias doenças associadas e estavam em uso prolongado de catéteres permanentes e formulações lipídicas parenterais.

Os achados clínicos comuns nestes pacientes são pneumonia intersticial e trombocitopenia associados à febre, bradicardia e disfunção respiratória ^(31,41). Para o diagnóstico, o aconselhável é a cultura de sangue a partir da linha central utilizada para infusão da emulsão lipídica, pois *M. furfur* tende a crescer com mais freqüência que em hemoculturas periféricas ⁽⁵¹⁾.

Casos de fungemia por *Malassezia* em adultos são raros, tendo como população de risco pacientes trombocitopênicos, leucêmicos e imunocomprometidos ⁽⁴⁾.

4.3 Infecções por *Rhodotorula* spp

Rhodotorula spp. faz parte da família *Cryptococcaceae*, e está presente no solo, água e material em decomposição. Considerado constituinte da flora normal respiratória, gastrointestinal e genital ⁽²⁴⁾.

Quando isolado de indivíduos saudáveis, são considerados contaminantes, porém, recentemente tem emergido como agente patogênico em indivíduos imunocomprometidos, com fatores de risco que incluem granulocitopenia, disfunção do sistema imune, presença de lesão nas barreiras anatômicas naturais como pele e mucosas, doenças de base como diabetes mellitus e HIV e presença de catéteres vasculares ^(11,24).

Embora aparente não ser tão virulenta quanto outras espécies de leveduras patogênicas, *Rhodotorula* spp tem sido associada com até 15% dos casos de mortalidade e causa de síndromes sépticas e outras complicações ⁽²²⁾.

Lunardi e colaboradores (2005) ⁽²⁵⁾ em seu estudo, onde monitorou, no período de 2000 a 2005, no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, os casos de fungemia por *Rhodotorula* spp, encontrando uma incidência de 0.056 episódios de fungemia por *Rhodotorula* spp para 1.000 admissões hospitalares. Ainda, o mesmo autor revisa na literatura 59 casos de fungemia pela levedura no período de 1960 a 2003, com a maior prevalência da espécie *R. mucilaginosa* (antigamente denominada *R. rubra*), dado constatado por Tuon e colaboradores (2007) ⁽⁵⁵⁾ e Tuon e Costa (2008) ⁽⁵⁶⁾ que revisaram casos de infecções por *Rhodotorula* spp, com prevalência de *R. mucilaginosa* em 75% e 74% dos casos, seguido de *R. glutinis* em 6% e 7,7% dos casos respectivamente, como a exemplo às fungemias por *R. glutinis* relatadas por Hsueh e colaboradores (2003) ⁽¹⁹⁾, Kofteridis e colaboradores (2007) ⁽²³⁾ e Riedel e colaboradores (2008) ⁽⁴²⁾.

Levando-se em consideração o percentual irrisório de casos (0,056 para 1.000 admissões), seria possível argumentar que tal infecção é irrelevante do ponto de vista epidemiológico, porém quando se leva em consideração que esta levedura apresenta um perfil de sensibilidade antifúngico particularmente restrito a Anfotericina B, fluocitosina e um pequeno espectro de azóis, não sendo indicado o uso de fluconazol, itraconazol, voriconazol e caspofungina ^(11, 17, 59) essas infecções devem ser monitoradas com atenção.

4.4 Infecções hospitalares por outras leveduras emergentes

Ainda que espécies de *Candida* sejam as leveduras mais comuns em infecções nosocomiais, outras espécies, até então consideradas não patogênicas tem emergido como agentes de infecção em indivíduos imunocomprometidos.

Espécies de *Trichosporon*, como *T. asahii*, anteriormente conhecido como *T. beigelii*, é um exemplo de levedura emergente. Um patógeno oportunista de alto risco em pacientes gravemente granulocitopênicos com doenças hematológicas subjacentes, pacientes transplantados, com queimaduras extensas, HIV-positivos, corticoterapia, cirurgia de prótese de válvula, e diálise peritoneal ⁽⁴⁹⁾.

Infecções invasivas ocasionadas por *Trichosporum* tem sido cada vez mais frequentes, a exemplo de casos de fungemias por *T. asahii* e *T. mucoides* em pacientes portadores de doenças hematológicas e pacientes transplantados, sem que haja, ainda, um protocolo de tratamento bem definido, de tal forma que tratamentos empíricos com azóis de amplo espectro e anfotericina B são utilizados, sendo indicado, sempre que houver a confirmação do agente, testes de susceptibilidade em pacientes neutropênicos que não respondem aos tratamentos com antimicrobianos de amplo espectro^(20,49,53) pois a taxa de mortalidade neste tipo de fungemia varia de 64 a 83% ⁽²²⁾.

O diagnóstico de trichosporonose depende de hemoculturas e a identificação pelo sistema VITEK (Biomerieux®) tem apresentado correta identificação em cerca de 93% dos isolados de leveduras ⁽¹²⁾.

Semelhante ao *Trichosporon*, espécies do gênero *Geotrichum* produzem hifas que se quebram em artroconídeos sem produzir brotamento. Onipresente, em solo, alimentos, pele e mucosas humanas, tem como vias de entrada o trato digestivo e respiratório. Como levedura emergente, até meados de 1980, foi raramente documentado como patógeno de infecções,

porém, casos crescentes de fungemia por *G. candidum* tem sido relatadas, sugerindo sua emergência ^(2,43,46).

Segundo Girmenia e colaboradores (2005) ⁽¹⁶⁾, as características morfológicas quase indistinguíveis, já que ambos produzem artroconídeos e blastoconídeos, faz com que a identificação destas espécies sejam baseadas na capacidade de assimilação de carboidratos e outras propriedades bioquímicas. Outra diferença encontrada pelos autores diz respeito a localização geográfica das espécies supra referenciadas. Enquanto *G. capitatum* esta quase restrito a regiões do continente europeu, *Trichosporon* é distribuído em todos os continentes do planeta.

5 CONCLUSÃO

Altos índices de morbidade e/ou mortalidade por infecções hospitalares são uma dura realidade em países desenvolvidos e emergentes, gerando altos custos para a saúde pública. Contudo, mesmo os profissionais da saúde conhecendo tal realidade, ela ainda é negligenciada e subnotificada.

Ainda que melhores caminhos já tenham sido trilhados no âmbito de manter a infecção hospitalar de causa bacteriana controlada, a presença das leveduras na flora normal e ambiental é desprezada, e muitas vezes desconhecida por muitos, razão pela qual é perceptível o grande aumento desses agentes nas injúrias decorrentes de infecções nosocomiais.

Visto que tais agentes, que em outros tempos eram considerados inofensivos para a saúde humana, têm emergido de forma substancial como responsáveis em uma série de graves injúrias, hipóteses tentam justificar como causas do aparecimento destas cepas emergentes, o uso indiscriminado de antimicrobianos com conseqüente aumento de resistência a estas drogas; e ainda o aumento de doenças que comprometem o sistema imune, ou por características do dano causado pelo próprio agente ou pelos danos causados pelo medicamento administrado ao indivíduo na tentativa de remissão, a exemplo dos quimioterápicos no tratamento de cânceres.

Em virtude de todo exposto, sugere-se que a pesquisa de patógenos fúngicos comuns e possíveis novos agentes patogênicos fúngicos, em infecções acometendo indivíduos imunocomprometidos ou em terapias hospitalares prolongadas ou não, devam ser continuamente vigiados, para que o correto diagnóstico do patógeno, bem como da susceptibilidade antimicrobiana, tragam maiores chances de cura e conseqüentemente reduzam ônus financeiro e insalubre das infecções hospitalares.

Sugere-se ainda que, as pesquisas no âmbito de desenvolvimento de novos kits de diagnóstico micológicos continuem progredindo para que, a correta identificação do agente possa abranger desde o pequeno centro diagnóstico aos laboratórios mais modernos na tentativa de diminuir a subnotificação.

REFERÊNCIAS

1. ÁLVARES CA, SVIDZINSKI TIE, CONSOLARO MEL. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J Bras Patol Med Lab**. 2007; 43(5):319-327.
2. AMFT N, MIADONNA A, VIVIANI MA, TEDESCHI A. Disseminated *Geotrichum capitatum* infection with predominant liver involvement in a patient with non Hodgkin's lymphoma. **Haematologic**.1996;81(4):352-355.
3. BERROUANE YF, HERWALDT A, PFALLER MA. Trends in antifungal use and Epidemiology of nosocomial yeast infections in an university hospital. **J Clin Microbiol**. 1999; 37:531-7.
4. BROWN AE. Overview of fungal infections in cancer patients. **Semin Oncol**. 1990; 17(6): 2-5.
5. CAMARGO FP, ALVES IA, PARLOW MS, GOULART LS. Isolamento de *Candida* sp. da mucosa vaginal de mulheres atendidas em um serviço de ginecologia do município de Santo Ângelo-RS. **NewsLab**. 2008; 87:96-104.
6. CARAMALAC DA. Ocorrência de leveduras em parturientes e recém-nascidos: tipagem das amostras de *C. albicans*. **ICB-USP**, 1995.
7. CHO K, LEE S, KIM E, EOH W. *Candida Parapsilosis* spondylodiscitis after lumbar discectomy. **J Korean Neurosurg Soc**. 2010; 47:295-297.
8. CHRYSSANTHOU E, BROBERGER U, PETRINI B. Malassezia pachydermatis fungaemia in a neonatal intensive care unit. **Acta Paediatric**. 2001; 90(3): 323-327.

9. COLEMAN DC, RINALDI MG, HAYNES KA, REX JH, SUMMERBELL RC, ANAISSIE EJ. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. **Medic Mycol.** 1998; 36(1):156-165.
10. COLOMBO AL, GUIMARÃES T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2003; 36(5):599-607.
11. DIEKEMA DJ, PETROELJE B, MESSER SA, HOLLIS RJ, PFALLER MA. Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. **J. Clin. Microbiol.** 2005; 43(1):476-478.
12. DOOLEY DP, BECKIUS ML, JEFFREY BS. Misidentification of clinical yeast isolates by using updated Vitek Yeast Biochemical Card. **J Clin Microbiol.** 1994; 32:2889-92.
13. EGGIMANN P, GARBINO J, PITTET D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill nonimmunosuppressed patients. **Lancet Infect Dis.** 2003; 3:685-702.
14. FRIDKIN S, JARVIS WR. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections **Clin Microbiol Rev.** 1996; 9(4): 499–511.
15. GARNER JS, JARVIS WR, EMORI TG, HORAN TC, HUGHES JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, ed.: *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1996, pp.A-1--A-20.
16. GIRMENIA C, PAGANO L, MARTINO B, D'ANTONIO D, FANCI R, SPECCHIA G. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. **J. Clin. Microbiol.** 2005; 43:1818-1828.

17. GOMEZ-LOPEZ A, MELLADO E, RODRIGUEZ-TUDELA JL, CUENCA-ESTRELLA M. Susceptibility profile of 29 clinical isolates of *Rhodotorula* spp. and literature review. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55:312-316.
18. GONZÁLEZ A, SIERRA R, CÁRDENAS ME, GRAJALES A, RESTREPO S, CEPERO DE GARCÍA MC. Physiological and molecular characterization of atypical isolates of *Malassezia furfur*. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(1): 48–53.
19. HSUEH P, TENG L, HO S, LUH K. Catheter-related sepsis due to *Rhodotorula glutinis*. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(2):857–859.
20. IZUMI K, HISATA Y, HAZAMA S. A rare case of infective endocarditis complicated by *Trichosporon Asahii* fungemia treated by surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(5):350-353.
21. KIM S, KO KS, MOON SY, MEE MS, LEE MY, SON JS. Catheter-related candidemia caused by *Candida haemulonii* in a patient in long-term hospital care. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 297-300.
22. KREMERY V, KRUPOVA I, DENNING DW. Invasive yeast infections other than *Candida* spp. in acute leukaemia. *J. Hosp. Infect.* 1999;41:181-194.
23. KOFTERIDIS D, MANTADAKIS E, CHRISTIDOU A, SAMONIS G. *Rhodotorula glutinis* fungemia successfully treated with fluconazole: report of two cases. *Int J Infect Dis.* 2007;11(2):179-80.
24. LANZAFAME M, CHECCHI G, PARINELLO A, TREVENZOLI M, CATTELAN AM. *Rhodotorula glutinis*-Related meningitis. *J. Clin. Microbiol.* 2001;39(1):410.
25. LUNARDI LW, AQUINO VR, ZIMERMAN RA, GOLDANI LZ. Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital. *Clin. Infect. Dis.* 2006;43:60-63.

26. MACHADO A, FERRAZ AAB, FERRAZ E, ARRUDA E, NOBRE J, KONKEWICZ LR. Prevenção da Infecção Hospitalar. In: Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Agos. 2001.
27. MAIA ZPG, GUSMÃO AB, BARROS TF. Formiga como fator de risco para infecções nosocomiais. **Rev. Saúde e Biol.** 2009; 4(2):47-51.
28. MARASCHIN MM, SPADER T, MARIO DAN, ROSSATO L, LOPES PGM. Infecções causadas por *Malassezia*: novas abordagens. **Saúde.** 2008; 34(1-2):4-8.
29. MAYON-WHITE RT, DUCEL G, KERESSELIDZE T, TIKOMIROV E. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. **J Hosp Infect** 1988;11(Suppl A):43-48.
30. MICELI MH, DÍAZ JA, LEEA SA. Emerging opportunistic yeast infections **The Lancet Infect Dis.** 2011; 11(2):142-151.
31. MORRISON VA, WEISDORF DJ. The spectrum of *Malassezia* infections in the bone marrow transplant population. **Bon Mar Transp.** 2000; 26(6): 645-648.
32. MOTTA AL, ALMEIDA GMD, ALMEIDA JÚNIOR JN, BURATTINI MN, ROSSI F. Candidemia epidemiology and susceptibility profile in the largest Brazilian teaching hospital complex. **Braz J Infect Dis.** 2010; 14(5):441-448.
33. NABAYASHI A, SEI Y, GUILOT J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. **Med Mycol** 2000; 38(5):337-341.

34. OLIVEIRA RDR, MAFFEI CML, MARTINEZ R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *Candida*. **Rev Ass Med Brasil**. 2001; 47(3):231-235.
35. PAULA CR. Infecção hospitalar fúngica: experiência em hospitais públicos de São Paulo. **Prática hospitalar**. 2007; 52:63-66.
36. PENNA T C V, MAZZOLA P G, MARTINS A M S. The efficacy of chemical agents in cleaning and disinfection programs. **BMC Infect Dis**. 2001; 1:16-23.
37. POWELL D A, AUNGST J, SNEDDEN S, HANSEN N, BRADY M. Broviac catheter-related *Malassezia furfur* sepsis in five infants receiving intravenous fat emulsions. **J Pediatr**. 1984;105(6):987-90.
38. REDLINE RW, REDLINE SS, BOXERBAUM B, DAHMS BB. Systemic *Malassezia furfur* infections in patients receiving intralipid therapy. **Hum Pathol**. 1985; 16(8):815-22.
39. REINHARDT JF, RUANE PJ, WALKER LJ, GEORGE WL. Intravenous catheter-associated fungemia due to *Candida rugosa*. **J Clin Microbiol** 1985; 22: 1056-7.
40. RIBEIRO LE, GUIMARÃES RI, INÁCIO MCC, FERREIRA WM, CARDOSO CG, DIAS SMS. Aspecto das leveduras de *Candida* vinculadas as infecções nosocomiais. **NewsLab**. 2004; 64:106-128.
41. RICHET, HM, MCNEIL MM, EDWARD M, JARVIS W R. Cluster of *Malassezia furfur* pulmonary infections in infants in a neonatal intensivecare unit. **J. Clin. Microbiol**. 1989; 27:1197–1200.
42. RIEDEL DJ, JOHNSON JK, FORREST GN. *Rhodotorula glutinis* fungemia in a liver-kidney transplant patient. **Transpl Infect Dis**. 2008;10(3):197-200.

- 43.ROMANO C, GIANNI C, DIFONZO EM. Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985-2000. **Mycoses**. 2005; 48: 42-44.

- 44.SANGLARD D, ODDS FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. **Lanc Infect Dis**. 2002; 2:73-85.

- 45.SANTOS PE, CÓRDOBA S, CARRILLO-MUNÓZ A, RODERO LAURA, RUBEGLIO E, SORIA M. Epidemiología de las fungemias en un hospital pediátrico de alta complejidad. **Rev Iberoam Micol**. 2010; 27(4):200–202.

- 46.SCHIEMANN R, GLASMACHER A, BAILLY E, HORRÉ R, MOLITOR E, LEUTNER C, SMITH MT, KLEINSCHMIDT R, MARKLEIN G, SAUERBRUCH T. *Geotrichum capitatum* septicaemia in neutropenic patients: case report and review of the literature. **Mycoses**. 1998; 41(3-4):113-6

- 47.SCHLEMAN K A, TULLIS G, RAYMOND B. Intracardiac Mass complicating *Malassezia furfur* fungemia. **CHEST** 2000; 118: 1828-1829.

- 48.SCHLOTTFELDT FS; TRAMONTIN SW.; NAPPI BP, SANTOS JI. Reclassificação taxonômica de espécies do gênero *Malassezia*: revisão da literatura sobre as implicações clínicolaboratoriais. **J Bras Patol Med Laborator**. 2002; 38(3):199-204.

- 49.SHANG ST, YANG YS, PENG MY. Nosocomial *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with secondary hemochromatosis: a rare case report. **J Microbiol Immunol Infect**. 2010;43(1):77-80.

- 50.STOPPA MA. Estudo comparativo entre as metodologias preconizadas pelo CLSI e pelo EUCAST para avaliação da atividade antifúngica. **Quím. Nova**. 2009; 32(2):498-502.

51. STUART SM, LANE A T. *Candida* and *Malassezia* as nursery pathogens. **Semin. Dermatol.** 1992; 11:19–23.
52. SURMONT I, GAVILANES A, VANDEPITTE J, DEVLIEGER H, EGGERMONT E. *Malassezia furfur* fungaemia in infants receiving intravenous lipid emulsions. A rarity or just underestimated? **Eur J Pediatr.** 1989;148(5):435-8.
53. SUZUKI K, NAKASE K, KYO T, KOHARAT, SUGAWARA Y, SHIBAZAKI T. Fatal *Trichosporon* fungemia in patients with hematologic malignancies. **Europ J Haematol.** 2010; 84(5):441–447.
54. TAMURA NK, NEGRI MFN, BONASSOLI LA, SVIDZINSKI TIE. Fatores de virulência de *Candida* spp isoladas de catéteres venosos e mãos de servidores hospitalares. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2007;40(1):91-93.
55. TUON FF, DE ALMEIDA GM, COSTA SF. Central venous catheter-associated fungemia due to *Rhodotorula* spp. --a systematic review. **Med Mycol.** 2007; 45(5):441-7.
56. TUON FF, COSTA SF. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. **Rev Iberoam. Micol.** 2008;25:135-140.
57. VIDIGAL PG, SVIDZINSKI TIE. Leveduras nos tratos urinário e respiratório: infecção fúngica ou não? **J Bras Patol Med Lab.** 2009; 45(1):55-64.
58. XAVIER PCN, CHANG MR, NUNES MO, PALHARES DB, ANDREOTTI, SILVA R. Candidemia neonatal, em hospital público do Mato Grosso do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2008; 41(5):459-463.
59. ZAAS AK, BOYCE M, SCHELL W, LODGE BA, MILLER JL, PERFECT JR. Risk of fungemia due to *Rhodotorula* and antifungal susceptibility testing of *Rhodotorula* isolates. **J. Clin. Microbiol.** 2003;41(11):5233-5235.